

Aspectos farmacológicos y clínicos de Norgestimato-Norelgestromina

Clinical and pharmacologic characteristics of progestin Norgestimate-Norelgestromin

Beltrán D¹; Guerra JA², López-Muñoz F², Álamo C²

¹Ginecólogo. Centro Municipal de Salud de Vicalvaro, Madrid.

²Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá, Madrid.

Resumen

Desde que en el año 1959 Pincus introdujo en la clínica el primer anticonceptivo hormonal estos medicamentos posiblemente constituyen uno de los grupos farmacológicos más estudiados dentro del arsenal terapéutico. Los esfuerzos originales en demostrar su eficacia se han dirigido a otros aspectos como el control del ciclo y la reducción de los efectos no deseados, así como en la búsqueda de nuevas formas de administración y pautas posológicas que mejoren el cumplimiento y la satisfacción de la usuaria con su método anticonceptivo. El presente trabajo revisa las diferentes características farmacocinéticas, farmacodinámicas y clínicas del gestágeno norgestimato/norelgestromina, tanto en su administración por vía oral como transdérmica.

Palabras clave: Métodos anticonceptivos. Anticoncepción Hormona. Contracepción oral. Contracepción transdérmica. Norelgestromina. Norgestimato.

Summary

Since their clinical introduction in 1959 by Pincus, oral contraceptives (OC) have been, perhaps, the most studied drug family in the entire pharmacopeia. Original emphasis on efficacy gave way to concern regarding cycle control and minimized metabolic and clinical side effects, as well as the development of new form of administration and posologic regimen, that improve the compliance and women's satisfaction with her contraceptive method. The present review will focus on the different pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical characteristics of the oral and transdermal progestin Norgestimate/ Norelgestromin.

Key words: Reproductive control agents. Progestin. Oral contraceptives. Hormonal contraceptives. Transdermal contraceptive patch.

Correspondencia: Dr. D. David Beltrán
Centro Municipal de Salud de Vicalvaro
C/ Calahorra, 11 bis
28009 Madrid

1. INTRODUCCIÓN

La anticoncepción, como término genérico, es un concepto que engloba todos los métodos anticonceptivos y sus usos. Ésta sirve para planificar la fecundidad humana, entendida como una de las facetas del cuidado de la salud sexual y reproductiva. A su vez, estos factores son parte fundamental de la salud general, por determinar la salud de las personas más allá de su época fértil y tener claros efectos intergeneracionales. En este sentido, a la hora de seleccionar el método anticonceptivo más adecuado son importantes los criterios médicos (1), teniendo siempre en consideración la preferencia de las usuarias.

En los últimos años hemos asistido a un gran número de novedades en anticoncepción, sobre todo en anticoncepción hormonal (AH). **Estas novedades se concentran en nuevos progestágenos, dosis bajas o ultrabajas de estrógenos y nuevas formas de administración que facilitan el cumplimiento terapéutico** de la mujer y, en consecuencia, una mayor efectividad del método.

2. NORGESTIMATO

Desde la segunda mitad del siglo XX se han ido desarrollando numerosos progestágenos, proceso de investiga-

ción dirigido no tanto a mejorar su eficacia anticonceptiva, la cual está claramente demostrada, sino a aumentar su potencia, lo que ha permitido disminuir la dosis de estrógeno que los acompaña, reducir la actividad androgénica, disminuyendo así a los efectos no deseados. Todo esto conlleva la búsqueda de nuevas vías de administración (transdérmica, subcutánea, etc.) y pautas posológicas que mejoren la satisfacción de la usuaria con el método anticonceptivo.

Entre estas “novedades” podemos encuadrar el norgestimato, que surge por síntesis dentro del grupo de los gonanos, derivados de la 19-noretisterona (Figura 1). Este gestágeno es considerado como de tercera generación, con una elevada potencia anticonceptiva y con una baja, o casi nula, actividad androgénica (2, 3).

2.1 Estructura química

El norgestimato (NGM) (Figura 2) pertenece a la familia de los gestágenos derivados de la 19-nortestosterona, o 19-norderivados.

Estructuralmente, se corresponde a un 17-etinil, 18 metil-esteroide, con un radical acetato en posición 17, y un grupo oxima en posición 3. El punto diferencial del NGM es el grupo oxima (HON) en posición 3, en vez de un grupo ceto, lo que le confiere ciertas propiedades, ya que la introducción de este grupo en la molécula se realiza en un solo paso, permitiendo

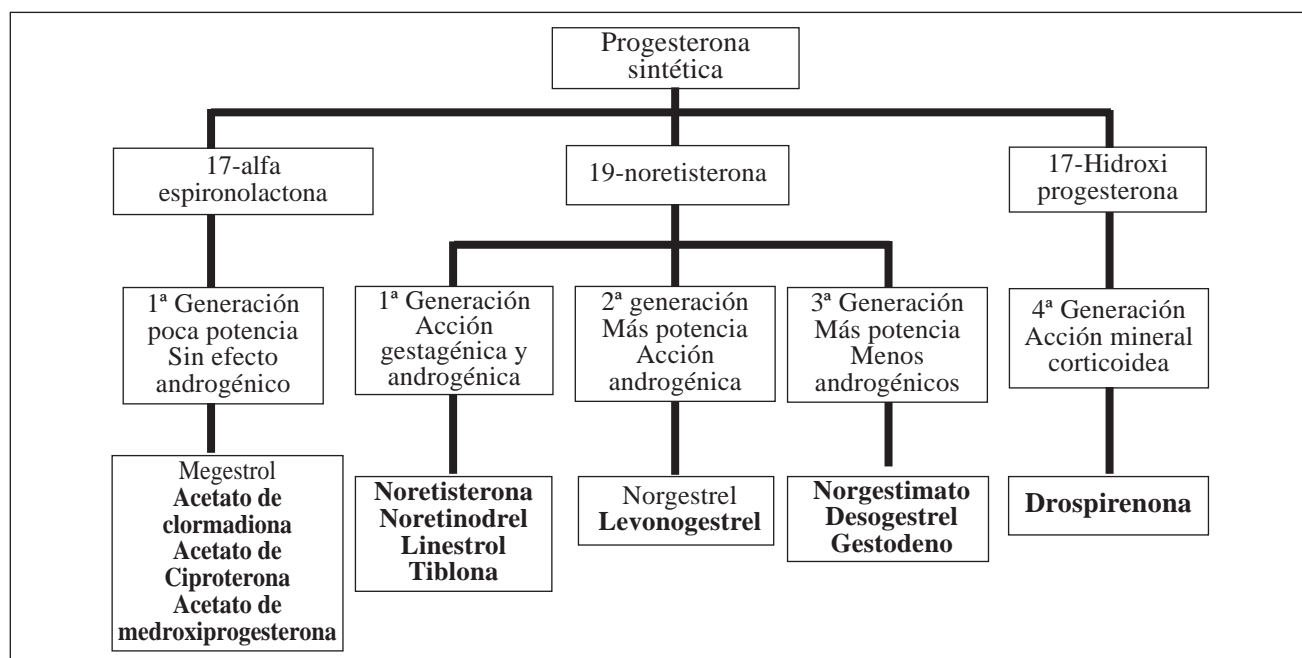


Figura 1

Gestágenos utilizados en anticoncepción hormonal derivados de la progesterona sintética. En negrita los gestágenos utilizados para la anticoncepción en España

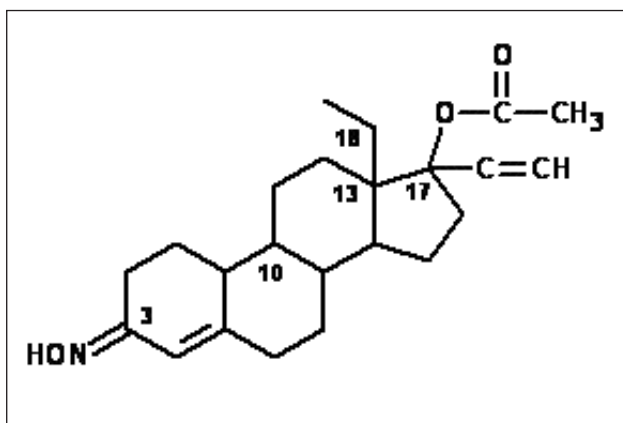


Figura 2

Estructura química del norgestimato

que su síntesis industrial sea rápida y más económica (4). Por otro lado, la eliminación del grupo ceto en 3, típicamente androgénico, y su sustitución por el grupo oxima contribuye a la menor actividad androgénica que presenta esta molécula, en comparación con norgestrel (5).

3. ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

3.1 Administración oral

3.1.1 Absorción

El NGM, tras su administración oral, se absorbe rápidamente, alcanzándose la C_{max} entre 30 minutos y 2 horas tras su administración. En la mayoría de los casos la C_{max} se alcanza en menos de 1 hora (2). La biodisponibilidad de NGM por vía oral es del orden del $87 \pm 19\%$ (6).

3.1.2 Distribución

Tras su administración, son el hígado, el tejido adiposo, el músculo y la piel los órganos en los que se distribuye mayoritariamente. Tanto la norelgestromina (NGMN) como el levonorgestrel, metabolitos principales de NGM (Figura 3) se unen ampliamente ($> 97\%$) a las proteínas plasmáticas (7).

Cabe destacar que la NGMN se une ampliamente a la albúmina, pero mínimamente a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales; del inglés *sex hormone binding globulin*) (7), lo cual es relevante, ya que no va a desplazar a la testosterona de su unión a la SHBG, por lo que, a priori, clínicamente no va a producir efectos androgénicos. En

cambio, el norgestrel se une principalmente a la SHBG ($> 90\%$) y en un porcentaje despreciable a albúmina (6).

Estudios específicos han mostrado que la falta de unión de NGMN a la SHBG juega un papel clave en el aumento de su actividad biológica. Por el contrario, el norgestrel formado a partir del norgestimato ($\approx 10\%$) se une ampliamente a la SHBG, lo que limita su actividad biológica, y de forma indirecta ocasiona un incremento de los niveles de las hormonas con actividad androgénica en plasma (8). Estos hallazgos junto con la selectividad de NGMN por el receptor de progesterona indican que este metabolito puede ser responsable del perfil clínico único de NGM.

3.1.3 Metabolismo

El metabolismo de NGM sigue las vías comunes de los esteroides, a través del isoenzima CYP3A del citocromo P450. El NGM se metaboliza rápidamente por un mecanismo de primer paso (intestinal y/o hepático), mediante un proceso secuencial por hidrólisis en los grupos 17-acetato y 3-oxima (Figura 3). **Su metabolito mayoritario**, aproximadamente el 80%, que es el 17-deacetil-norgestimato, también conocido como NGMN (39% en microsomas hepáticos y 49% en mucosa intestinal), Además un 10% de NGM que se transforma en levonorgestrel, fundamentalmente en el hígado. Tanto la NGMN como el levonorgestrel son farmacológicamente activos, **por lo que podemos considerar el NGM como un profármaco** (9, 10).

3.1.4 Eliminación

Tanto la NGMN como el levonorgestrel se metabolizan y se eliminan fundamentalmente como glucurónido y sulfatos, siendo eliminados por vía renal y fecal. Los valores de la semivida de eliminación en el estado estacionario son 24,9 horas para NGMN y 45 horas para levonorgestrel. Se ha comprobado que tras la administración de ^{14}C -norgestimato, el 47% de la radioactividad administrada se eliminó por orina y el 37% por heces (10).

3.2 Administración transdérmica - Sistemas Transdérmicos de Liberación

Dentro de las alternativas posológicas en anticoncepción hormonal que contienen NGM/NGMN disponibles, en el mercado español, de los denominados sistemas transdérmicos de liberación (STL), como método de administración cómodo y eficaz (11), los cuales incluyen como componente gestagénico a la NGMN. Este hecho diferencial, desde el punto de vista

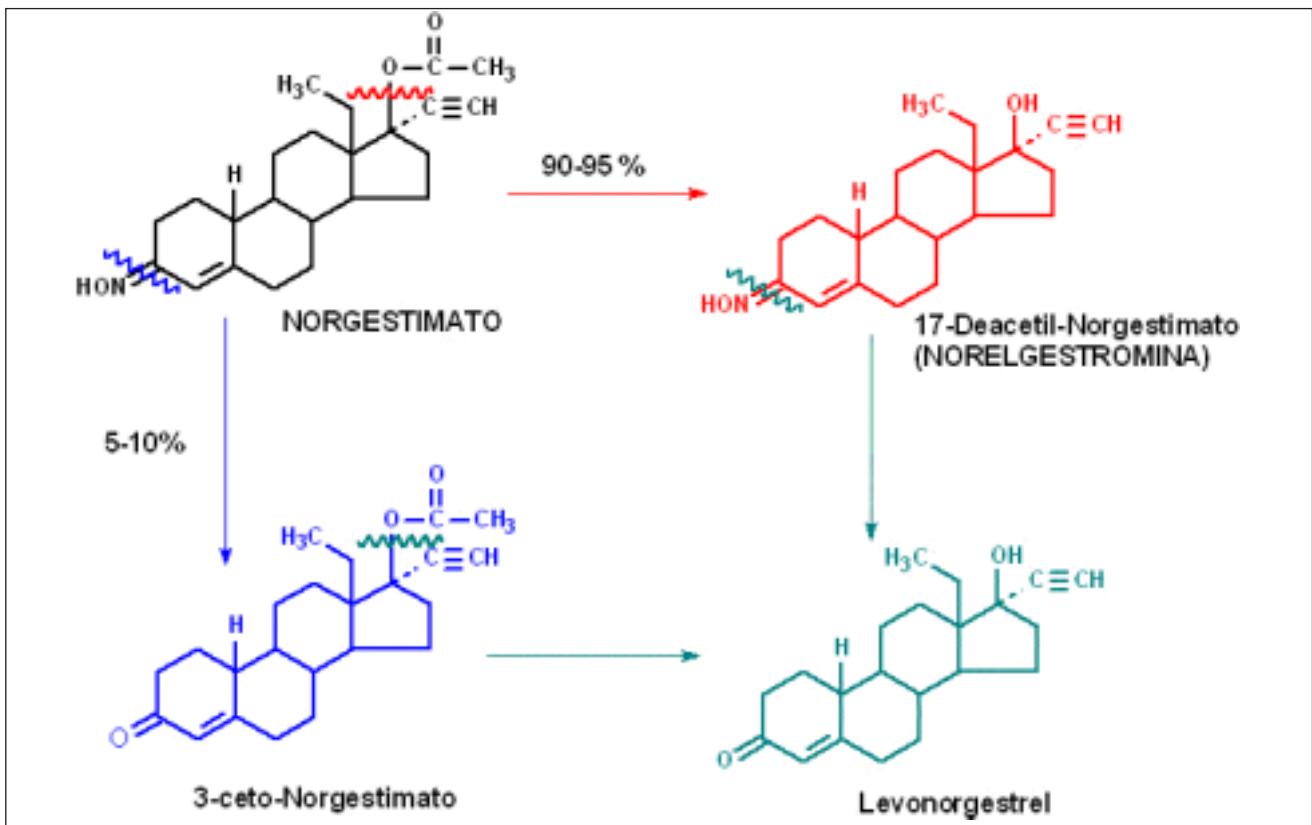


Figura 3
Metabolismo del Norgestimato

farmacocinético, implica una serie de diferencias con respecto a la administración oral, ya que el fármaco se libera de forma uniforme y continua (Figura 4) evitando el efecto de primer paso hepático. Además, al no atravesar el tracto gastrointestinal la absorción nunca estará condicionada por posibles trastornos digestivos, eliminado esta causa como posible fallo del método (11).

3.2.1 Absorción

El STL libera diariamente dosis continuas de 150 μ g de NGNM cada 24 h durante 7 días. Tras su aplicación, los niveles de NGNM alcanzan la meseta aproximadamente a las 48 h, lográndose niveles en el estado estacionario tras una semana de uso de 0,8 ng/ml (12). La liberación transdérmica es sostenida y permite obtener niveles estables a lo largo del tiempo, una vez superadas las primeras 14 h (Figura 4).

3.2.2 Metabolismo y eliminación

La NGMN es metabolizada por el hígado en pequeñas cantidades a norgestrel, que se une a la SHBG, y en distintos metabolitos conjugados e hidro-

xilados. No se han realizado estudios in vivo para valorar el perfil de los metabolitos de la NGMN; sin embargo, aparte de cualquier otro producto menor que podría formarse directamente del NGM, como el 3-ceto-norgestimato, se espera que el perfil farmacocinético de la NGMN sea semejante al del NGM, y que el perfil metabólico no sea cualitativamente diferente entre las vías transdérmica y oral (2, 13).

4. ASPECTOS FARMACODINÁMICOS

4.1 Actividad antiovulatoria

Tanto el NGM como la NGMN han demostrado ampliamente su actividad antiovulatoria en animales de experimentación, donde ésta se ha mostrado muy elevada y muy cercana a la del levonogestrel (LNG) (14, 15) (Tabla 1). En estudios en humanos se ha comprobado que con dosis de NGM de 180 y 250 μ g/día se produjo una fuerte disminución de los folículos y la supresión de la secreción de FSH y de LH. Así mismo, en la valoración del moco cervical se encontraron valores en el test de Insler de 6,3-5,8, lo que se traduce

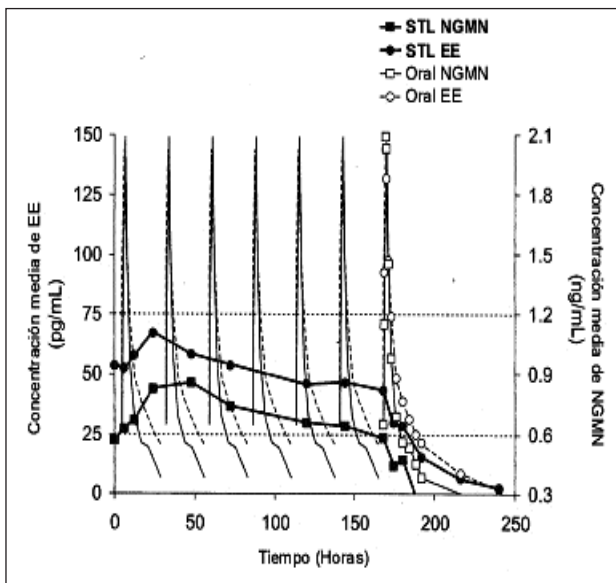


Figura 4

Diferencias entre administración oral vs. transdérmica de una combinación de NGM/EE. Adaptado de Abrams y cols. (2002) (12)

Tabla 1

Potencia relativa de inhibición de la ovulación. Adaptada de Phillips y cols (1987; 1990) (14,15)

Especie	NGM	LNG
Rata	115*	1*
Ratón	1	1,2
Conejo	Oral 1	2,3
	SC 1	1,7

La diferencia es debida a la mala absorción de LNG en esta especie.
 NGN: Norgestimato; LNG: Levonogestrel
 SC: Subcutánea

en un moco cervical más denso y menos elástico, incompatible con la penetración espermatozoidal (16).

Por su parte, La Guardia y cols. (17) en un estudio con cinco regimenes de dosificación por vía oral de etinilestradiol (EE) y NGM, observaron que la eficacia contraceptiva, determinada como inhibición de la ovulación, actividad de la LH y anovulación, era similar en los 5 regimenes ensayados, siendo el régimen más eficaz una formulación trifásica de 180/215/250 de NGM.

En este sentido, el grupo de Pierson y cols. (18) comparó varios regimenes de dosificación oral de LNG, monofásico (100 µg) o trifásico (50/75/125 µg), frente a un régimen trifásico oral de NGM (180/215/250

µg) o STL que liberaba NGMN (150 µg), con contenidos equivalentes en EE. Estos autores evaluaron la eficacia para inhibir la ovulación, así como la disminución del tamaño folicular que fue mayor en el grupo de usuarias del STL durante los 5 ciclos que duró el ensayo, tanto en ciclos normales, como en ciclos donde se producían olvidos en el régimen terapéutico. Los resultados del estudio indican que, la reducción, tanto del tamaño folicular como de la ovulación es mayor en el grupo de las usuarias del STL frente a las usuarias de las pautas orales, tanto en los ciclos de perfecto cumplimiento, como en los ciclos donde se produjo un error en la pauta posológica.

4.2 Actividad progestagénica

En la evaluación de la actividad progestagénica de este gestágeno, NGM y NGMN, se ha comprobado que existe una gran afinidad por los receptores de progesterona, siendo su potencia similar a la de la propia progesterona (Figura 5), hecho que se confirma en el test de mantenimiento de la gestación, donde el NGM demostró ser más potente que el LNG y que la progesterona natural (14, 15).

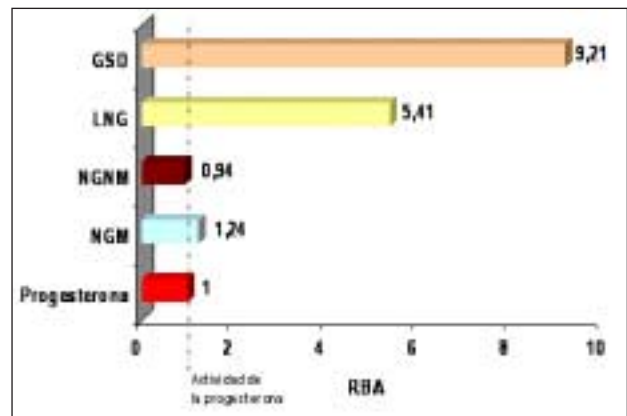


Figura 5

Afinidad relativa de NGM/NGMN sobre los receptores de progesterona. GSD: Gestodeno; LNG: Levonogestrel; NGM: Norgetimato; NGNM: Norelgestromina. RBA: Afinidad relativa de unión a receptor (del inglés Retalive Binding Affinity). Adaptado de Phillips y cols (1990) (15).

Por otro lado, esta potente acción progestagénica se ha confirmado en estudios de maduración endometrial, que nos permiten estudiar la acción de los compuestos sobre el endometrio mediante la formación de microvellosidades, y donde el NGM presenta una actividad ligeramente mayor que la progesterona (14, 15).

5. ASPECTOS CLÍNICOS

5.1 Eficacia anticonceptiva

La eficacia anticonceptiva de los preparados que contienen como gestágeno NGM o NGMN está ampliamente contrastada, tanto por vía oral como por vía transdérmica, mediante ensayos clínicos y experiencia de uso que abarcan más de 250 millones de ciclos (3, 18-21) (Tabla 2).

Entre los numerosos ensayos clínicos con preparados por vía oral podemos destacar en de Runnebaum y cols. (22), quienes diseñaron, en Alemania, un ensayo multicéntrico, abierto, no comparativo, realizado con una muestra poblacional de 59.701 usuarias seguidas

durante 12 meses (342.348 ciclos). Estos autores evaluaron la eficacia y seguridad de un preparado monofásico de NGM (250 µg) / EE (35 µg), obteniendo un Índice de Pearl (IP) de 0,25. Un estudio similar, conducido en Estados Unidos, en el que se incluyeron 1.473 mujeres seguidas durante 24 meses (19.718 ciclos) comparó el mismo preparado frente a una combinación de norgestrel (0,3 mg) / EE (30 µg). Los resultados confirmaron una eficacia similar para ambos preparados (IP 0,39 vs. 0,24, respectivamente) (23).

Los preparados trifásicos que contienen NGM también han demostrado su eficacia anticonceptiva en estudios como el realizado por Gauthier y cols. (1992), quienes demostraron la excelente eficacia de una formulación trifásica de NGM (180/215/250 µg)

Tabla 2
Estudios de eficacia con NGM y NGMN

Autor	Diseño	Preparado	Usuarias	Ciclos	Conclusiones
Corson y cols. (1990) (23)	Abierto, multicéntrico, controlado, 24 meses de duración	NGM (250 µg) /EE (35 µg) Norgestrel (0,3 mg) /EE (30 µg),	1.473	19.718	Eficacia comparable para ambos preparados (IP 0,39 vs. 0,24).
Rosenbaum y cols. (1992) (22)	Abierto, multicéntrico, 12 meses de duración	NGM (250 µg) /EE (35 µg)	59.701	342.348	IP=0,25
Gauthier y cols. (1992) (24)	Abierto, multicéntrico	NGM (180/215/250 µg) / EE (35µg)	661	6.511	Excelente eficacia. IP= 0,55
London y cols. (1992) (25)	Abierto, multicéntrico, 12 meses de duración	NGM (180/215/250 µg) / EE (35µg) LNG (50/75/125 µg) / EE (30/40/30 µg)	4.234	22.312	Eficacia comparable para ambos preparados (IP 0,13 vs. 0,34)
Vía Transdérmica (STL)					
Audet y cols. (2001) (19)	Aleatorizado, abierto, controlado, con grupos paralelos.	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg) Oral: LNG (50/75/150 µg)/EE(30/40/30 µg)	1.417	9.275	Eficacia comparable entre STL y AHO, con mejor cumplimiento en el grupo de STL (IP 0,99 vs. 1,25)
Smallwood y cols. (2001) (20)	Aleatorizado, multicéntrico, abierto	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg)	1667	—	P 0,7 (IP teórico 0,4)
Urđl y cols. (2005) (26)	Aleatorizado, abierto, controlado, con grupos paralelos	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg) Oral: DSG (150 µg)/ EE(20 µg).	1.489	—	Eficacia comparable entre STL y AHO (0,28 vs. 0,66), con mejor cumplimiento en el grupo de STL.

NGM: Norgestimato; NGMN: Norelgestromina; EE: Etinilestradiol; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel

/ EE (35µg) en un estudio abierto, no comparativo, en el que se incluyeron 661 usuarias, con un seguimiento de 12 meses (6.511 ciclos), obteniendo un IP de 0,55 (IP teórico de 0,35) (24). Estos resultados se confirmaron en el estudio de London y cols (1992), quienes al evaluar la eficacia de esta misma formulación trifásica de NGM (180/215/250 µg)/ EE (35 µg), frente a otra formulación trifásica de LNG (50/75/125 µg) / EE (30/40/30 µg), en un estudio con 4.234 mujeres, con un global para los dos preparados de 22.312 ciclos, obtuvieron un IP teórico de 0,12 para el grupo de NGM y 0,34 en el grupo de LNG, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (25).

La eficacia anticonceptiva de los STL de administración semanal, que liberan diariamente 150 µg NGMN, también está ampliamente demostrada. Uno de los estudios más importantes lo realizaron Audet y cols. (19) (2001). Se trata de un ensayo comparativo frente a distintos AHO, aleatorizado, con grupos paralelos, en el que se incluyeron 1.417 mujeres en edad reproductiva (18-45 años) con un seguimiento de hasta 13 ciclos. Los IP totales fueron 1,24 y 2,18 respectivamente, y el IP sobre los tratamientos correctos fue de 0,99 y 1,25. Aunque las diferencias entre estos grupos no son estadísticamente significativas, los resultados apuntan a que la eficacia es similar, aunque si se incluye la variable de cumplimiento, la protección frente al embarazo es más alta en el grupo del STL, como consecuencia de una mayor cumplimentación terapéutica (IP 1,1 vs. 1,3). Estos datos se confirman en el estudio de Smallwood y cols. (20) (2001) en los que obtienen un IP de 0,7 (IP teórico de 0,4), para una muestra de 1.664 mujeres en edad fértil con un seguimiento de 6-13 ciclos. El estudio más reciente con STL, se corresponde al conducido por Urdl y cols. (2005). Se trata de un estudio aleatorizado, abierto, controlado, con grupos paralelos, en el que incluyeron 1.489 mujeres en edad fértil, divididas en dos grupos; el del STL (846) y el del anticonceptivo hormonal oral (643). **Los resultados confirmaron los obtenidos en los estudios de previos, tanto en eficacia anticonceptiva, como en el mejor cumplimiento por parte de las usuarias del STL** (26).

5.2 Control del ciclo

Uno de los requerimientos para un anticonceptivo hormonal es la aceptabilidad del método, ya que, además de exigir eficacia anticonceptiva, las usuarias de anticonceptivos hormonales demandan de los mismos una adecuada regulación del ciclo menstrual, así como que no genere sangrados intermenstruales o man-

chados. De hecho, éste es un importante motivo de abandono del método anticonceptivo (27).

En los estudios clínicos llevados a cabo para determinar las propiedades anticonceptivas tanto del NGM (oral) como de la NGMN (STL), se ha observado que la proporción de usuarias que presentaban amenorrea, definida como la ausencia de sangrado por privación durante más de dos ciclos seguidos, era en ambos casos muy baja, o casi nula (19,28). La incidencia de sangrado irregular también se recoge como una de las razones para abandonar la anticoncepción hormonal (27). En los estudios llevados a cabo con el NGM y la NGMN se ha reportado una incidencia de sangrados irregulares equivalente a la de los otros tipos de anticonceptivos hormonales, disminuyendo, en el caso de los STL, hasta desaparecer en el ciclo 13 (19, 22). En el caso de los STL con NGMN hay que considerar que el manchado intermenstrual puede ser algo superior en los dos primeros ciclos, pero disminuye progresivamente en los ciclos sucesivos. En general, se observan proporciones globales de sangrado inferiores a partir del tercer ciclo (28).

5.3 Aspectos clínicos secundarios a su actividad androgénica

5.3.1 Efectos sobre el perfil metabólico y lipídico

La mayor parte de los efectos metabólicos adversos observados con ciertos progestágenos de síntesis son debidos a su actividad androgénica, incidiendo especialmente en la modificación del perfil lipídico en sentido aterógeno, en la alteración de la tolerancia glucídica, en la ganancia de peso y en el aumento de la presión arterial.

En este sentido, tanto la NGMN como el NGM presentan un perfil farmacológico favorable, habiéndose comprobado en estudios de afinidad a receptores androgénicos un perfil farmacológico similar al de la progesterona natural (8). Por otro lado, **tanto la NGMN como el NGM se unen ampliamente a la albúmina, pero escasamente a la SHBG (7), facilitando la unión de la testosterona plasmática a la SHBG, y minimizando, así, los efectos androgénicos.**

Los efectos sobre el perfil lipídico, tanto del NGM como de la NGMN, se traducen en un aumento del HDL-colesterol y una disminución del ratio LDL/HDL, con un bajo impacto en los niveles de triglicéridos (29,30). Así mismo, la NGMN o el NGM no parecen ejercer un efecto negativo sobre el metabolismo glucídico, ya que no inducen variaciones en los niveles basales de insulina, en la glucemia, en el test de tolerancia a la glucosa (2) y de forma específica en los parámetros de hemoglobina glicosilada (31).

5.3.2 Riesgo tromboembólico

La relación entre enfermedad tromboembólica y anticoncepción hormonal es bien conocida; así la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) es aproximadamente de 1/10.000 mujeres y año, cifra que aumenta a 3/10.000 mujeres/año cuando se usan anticonceptivos hormonales (AH) (32). Los mecanismos por los que los AH aumentan el riesgo de TEV no son del todo conocidos. Hay que considerar que la reducción de la dosis de EE de dichos preparados (de 50 a 30 µg) ha supuesto un descenso de las complicaciones tromboembólicas (33). Por otro lado, en la actualidad, el mayor riesgo de padecer accidentes tromboembólicos en las usuarias de AH se atribuye casi exclusivamente al gestágeno, y fundamentalmente a sus propiedades androgénicas. Parece ser que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa aumenta con los preparados a base de gestágenos de tercera generación (figura 1), durante el primer año de tratamiento y en determinados grupos de mujeres (como es el caso de las que los usan por primera vez, aquellas con antecedentes personales o familiares de TEV, defectos trombofílicos o factores de riesgo trombótico asociado como la obesidad severa)(34).

Distintos estudios epidemiológicos han informado de un aumento del riesgo de padecer TEV en asociación con la utilización de AHO que contenían gestágenos de tercera generación (desogestrel o gestodeno) respecto al uso de los que contienen gestágenos de segunda generación, como LNG (35). **Con respecto al NGM/NGMN, aunque se trata de un gestágeno que está enmarcado en los gestágenos de tercera generación, su comportamiento en este sentido, está más próximo a los gestágenos de segunda generación, presentando un riesgo relativo inferior a desogestrel y gestodeno, y similar a LNG (33).** Recientemente, se ha evaluado el riesgo TEV en usuarias de STL con NGMN frente a AHO, tanto monofásicos como trifásicos, con una formulación similar en contenido de EE y que contenían como progestágeno NGM. La variable principal del estudio fue el Odds Ratio (OR) que comparaba el riesgo de TEV de las usuarias de ambos tipos de anticonceptivos, además del IRR (relación de tasas de incidencia). Los resultados reflejan un OR de 0,9 (CI 95%; 0,5-1,6). Además, los datos de incidencia global para las usuarias del parche fue de 52,8/100.000 usuarias/año (CI 95%; 35,8-74,9) frente a un 41,8/100.000 usuarias/año (CI 95%; 29,4-57,6), lo que nos proporciona un IRR de 1,1 (CI 95%; 0,7-1,8). Con estos resultados los autores concluyen que el riesgo de TEV para ambas vías de administración es similar (36).

5.3.3 Efectos sobre el peso

La ganancia de peso observada con los AH guarda relación directa con la retención hídrica en los comienzos del tratamiento, y más a largo plazo con el efecto anabólico de los gestágenos dotados de actividad androgénica. Como hemos comentado **NGM/NGMN presentan una muy baja actividad androgénica.** Esto se traduce clínicamente en una variación del peso corporal casi nula, tanto en el caso de la administración oral (22, 23), como transdérmica (37).

5.3.4 Efectos sobre el acné

La baja actividad androgénica tanto del NGM como de la NGMN, junto con el incremento de la SHBG, lo que supone una disminución de los andrógenos libres, junto con la inhibición de la 5- α -reductasa de la piel (38), **se traduce clínicamente en una disminución de los efectos negativos de los andrógenos sobre la piel, tales como acné y seborrea.** Estos efectos beneficiosos han sido demostrados en ensayos clínicos, como el de Redmon y cols.(39) (1997), el de Lucky y cols.(40) (1997) o el de Olson y cols.(41) (1998), en los que se demuestra la efectividad de este gestágeno en el tratamiento de el acné leve-moderado, disminuyendo el número de lesiones inflamatorias de predominio facial y alargando el intervalo tiempo recurrencia de las lesiones acnéicas. Esta eficacia también se demuestra en la disminución de pequeñas lesiones seborreicas, mucho más frecuentes y que preocupan también a la mujer, fundamentalmente a las jóvenes. Los autores de estos estudios concluyen que los preparados combinados con EE - NGM/NGNM son eficaces en el tratamiento del acné moderado en mujeres sin contraindicación a AH.

Por otro lado, aunque la mayoría de los estudios realizados en este sentido utilizan la vía oral como vía de administración, recientemente se ha realizado un estudio con el STL de NGMN, y, aunque su variable principal no era la eficacia en la reducción de las lesiones acnéicas, se evaluó este parámetro como efecto beneficioso no anticonceptivo. Los resultados confirmaron una reducción de cerca del 17 % de las lesiones acnéicas en las pacientes que presentaban este problema (42).

6. TOLERANCIA Y SEGURIDAD

De los estudios comparativos realizados, tanto con formulaciones de administración oral como con el STL, se concluye que los efectos secundarios son similares. En el caso del STL existe una mayor incidencia de síntomas mamarios durante los dos prime-

ros ciclos, pero se iguala a partir del tercer ciclo (Figura 6). Estos acontecimientos alteraciones son en un 85% de los casos son leves a moderadas (37) (Tabla 3), y no suponen un porcentaje significativo de abandonos del método.

En la revisión de los estudios los autores concluyen que los preparados anticonceptivos que presentan como gestágeno NGM / NGMN pueden considerarse, al menos, tan seguros como los preparados con los gestágenos de los que se dispone mayores datos de seguridad, como el levonogestrel (2, 3, 37).

7. CONCLUSIONES

Tras la revisión de la literatura científica acerca de la eficacia clínica, tanto del NGM como de la NGMN, podemos concluir que los preparados anticonceptivos a base de estos gestágenos de tercera generación, tanto por vía oral como transdérmica, presentan una elevada eficacia anticonceptiva, equiparable a otros AH, con el hecho diferencial de una mejor cumplimentación terapéutica en el caso de los STL. Además, estos gestáge-

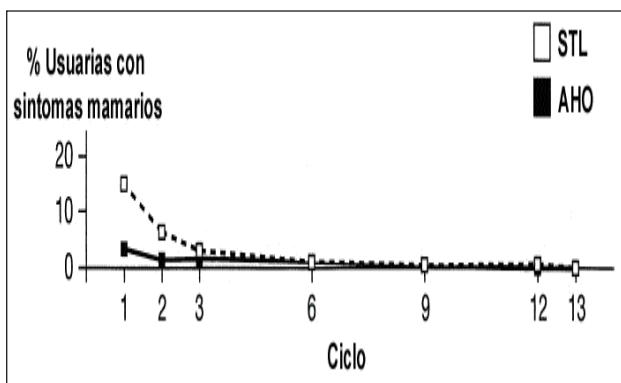


Figura 6

% Usuaris de NGM / NGMN con síntomas mamarios.
Adaptada de Sibai y cols (2002) (37)

nos proporcionan un excelente control de ciclo, así como una serie de beneficios no anticonceptivos, entre los que cabe destacar un efecto beneficioso sobre las lesiones acnéicas y un favorable perfil lipídico. Esta última propiedad, junto a la despreciable modificación del peso corporal, hace que el riesgo cardiovascular (tromboembolismo venoso) no se incremente, siendo similar al de los gestágenos de segunda generación. Con respecto a los parámetros de seguridad y tolerabilidad, éstos parecen ser, al menos, similares a los de los preparados más contrastados en estudios clínicos y programas de farmacovigilancia.

Tabla 3

Porcentaje de abandonos por efectos adversos. Adaptada de Sibai y cols (2002) (37)

	Usuaris del STL	Usuaris de AHO
Dolor de cabeza	1,5	0,3
Náuseas	1,8	0,8
Reacciones locales	2,6	—
Síntomas mamarios	1,0	0,2
Dolor abdominal	0,2	0,3

8. BIBLIOGRAFÍA

1. **WHO.** Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. **Corson SL.** Norgestimate. Clin Obstet Gynecol 1995; 38(4):841-848.
3. **Henzl MR.** Norgestimate: From the laboratory to three clinical indications. Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist 2001; 46(7): 647-661.
4. **Edwards JA, Henzl MR.** Chemical synthesis. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, editors. Estrogens and progestogens in Clinical Practice. London: Churchill Livingstone, 1998: 55-70.
5. **Jones EE.** Androgenic effects of oral contraceptives: implications for patient compliance. Am J Med 1995; 98(1A): 116S-119S.
6. **Fotherby K.** Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. Contraception 1996; 54(2): 59-69.
7. **Hammond GL, Abrams LS, Creasy GW, Natarajan J, Allen JG, Siiteri PK.** Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. Contraception 2003; 67(2): 93-99.
8. **White T, Jain JK, Stanczyk FZ.** Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. Am J Obstet Gynecol 2005; 192(6): 2055-2059.
9. **Madden S, Back DJ.** Metabolism of norgestimate by human gastrointestinal mucosa and liver microsomes in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol 1991; 38(4): 497-503.
10. **McGuire JL, Phillips A, Hahn DW, Tolman EL, Flor S, Kafrissen ME.** Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. Am J Obstet Gynecol 1990; 163 (6 Pt 2): 2127-2131.
11. **Kalia YN, Merino V, Guy RH.** Transdermal drug delivery. Clinical aspects. Dermatol Clin 1998; 16(2): 289-299.

12. **Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA.:** Pharmacokinetic overview of Ortho Evra[®]/Evra[®]? Fertility and Sterility 2002; 77(SUPPL. 2).
13. **Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC.:** Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. Contraception 2001; 64(5): 287-294.
14. **Phillips A, Hahn DW, Klimek S, McGuire JL.:** A comparison of the potencies and activities of progestogens used in contraceptives. Contraception 1987; 36(2): 181-192.
15. **Phillips A, Demarest K, Hahn DW, Wong F, McGuire JL.:** Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. Contraception 1990; 41(4): 399-410.
16. **Eyong E, Buchi K, Elstein M.:** Effects of 180 micrograms and 250 micrograms norgestimate on pituitary-ovarian function and cervical mucus. Fertil Steril 1988; 50(5): 756-760.
17. **LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, LoCoco JM, Friedman AJ.:** Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. Fertil Steril 2005; 83(6): 1875-1877.
18. **Pierson RA, Archer DF, Moreau M, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW et al.:** Ortho Evra[®]/Evra[®]? versus oral contraceptives: Follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. Fertility and Sterility 2003; 80(1): 34-42.
19. **Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC et al.:** Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(18): 2347-2354.
20. **Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW.:** Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. Obstetrics and Gynecology 2001; 98(5): 799-805.
21. **Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW.:** Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra[®]/Evra[®]? transdermal system: The analysis of pooled data. Fertility and Sterility 2002; 77(SUPPL. 2).
22. **Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T.:** The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(6 Pt 2):1963-1968.
23. **Corson SL.:** Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. U.S. clinical trials. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1990; 152: 25-31.
24. **Gauthier A, Upmalis D, Dain MP.:** Clinical evaluation of a new triphasic oral contraceptive: norgestimate and ethinyl estradiol. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1992; 156:27-32.
25. **London RS, Chapdelaine A, Upmalis D, Olson W, Smith J.:** Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1992; 156:9-14.
26. **Urdl W, Apter D, Alperstein A, Koll P, Schonian S, Bringer J et al.:** Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121(2): 202-210.
27. **Rosenberg M, Waugh MS.:** Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(2 Pt 2): 276-279.
28. **Dittrich R, Parker L, Rosen JB, Shangold G, Creasy GW, Fisher AC.:** Transdermal contraception: Evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; 186(1): 15-20.
29. **Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shangold GA.:** Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol: Effects on the lipid profile. Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist 2003; 48(3): 179-186.
30. **Wiegatz I, Jung-Hoffmann C, Gross W, Kuhl H.:** Effect of two oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters. Contraception 1998; 58(2): 83-91.
31. **Becker H.:** Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1990; 152: 33-39.
32. **Lewis MA.:** The epidemiology of oral contraceptive use: a critical review of the studies on oral contraceptives and the health of young women. Am J Obstet Gynecol 1998; 179(4): 1086-1097.
33. **Lidegaard O, Kreiner S.:** Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. Contraception 2002; 65(3): 197-205.
34. **Winkler UH.:** Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. Contraception 2000; 62(2 Suppl): 11S-20S.
35. **Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS.:** Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. BMJ 2000; 321(7270): 1190-1195.
36. **Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H.:** Risk of

nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 mug of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73(3): 223-228.

37. **Sibai BM, Odland V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW.:** A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra[®]/Evra[®]). *Fertility and Sterility* 2002; 77(SUPPL. 2).
38. **Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S.:** Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(4): 223-230.
39. **Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrissen ME, Jones TM, Jorizzo JL.:** Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89(4): 615-622.
40. **Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ.:** Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(5 Pt 1): 746-754.
41. **Olson WH, Lippman JS, Robisch DM.:** The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43(6): 286-290.
42. **Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, Harel D.:** Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18(2): 85-90.